

Biomarqueurs IRM de la maladie d'Alzheimer : apport du traitement des images

Olivier Colliot^{1,2,3,4,5}

¹Université Pierre et Marie Curie-Paris6, Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, UMR-S975, Paris, France

²Inserm, U975, Paris, France

³CNRS, UMR 7225, Paris, France

⁴ICM - Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, Paris, France

⁵INRIA, Centre Paris-Rocquencourt, France

Correspondance :

Olivier Colliot

Institut du Cerveau et de la Moelle épinière – ICM

Hôpital de la Pitié-Salpêtrière

47, boulevard de l'hôpital

75013 Paris

France

Téléphone : +33 1 57 27 43 65

olivier.colliot@upmc.fr

Résumé

Ces dernières années, des progrès considérables ont été réalisés dans le traitement des images de résonance magnétique (IRM) qui permettent de déceler et quantifier différentes altérations anatomiques et fonctionnelles dès les premiers stades de la maladie d'Alzheimer (MA). Cela ouvre la voie à la définition de nouveaux biomarqueurs qui pourraient contribuer à un diagnostic plus précoce, à prédire l'évolution de la maladie ou encore permettre de quantifier l'effet de nouveaux traitements. Cet article récapitule des avancées récentes dans le domaine du traitement d'images pour la définition de biomarqueurs de la MA. L'atrophie hippocampique est un marqueur robuste et a été récemment incluse dans les nouveaux critères diagnostiques de recherche. Les méthodes de segmentation automatique de l'hippocampe rendent possible la volumétrie sur de grandes populations. Différentes méthodes, applicables à une IRM anatomique standard, permettent l'obtention de mesures locales d'atrophie distribuées sur l'ensemble du cerveau. Des méthodes de classification automatiques fournissent des indices au niveau individuel. L'IRM de diffusion fournit des informations sur l'intégrité de la microstructure et des fibres de la substance blanche. L'IRM fonctionnelle de repos permet d'étudier les altérations de la connectivité fonctionnelle. Enfin, l'IRM à haut champ offre de nouvelles possibilités pour la détection d'altérations anatomiques très fines. La validation de ces marqueurs IRM est un enjeu crucial, qui nécessite notamment des études multicentriques de grande échelle. La réalisation de telles études pose de nouveaux défis scientifiques et technologiques.

Abstract

In the past years, considerable progress has been made in image processing methods applied to magnetic resonance imaging (MRI), that allow detecting and quantifying anatomical and functional alterations at the earliest stages of Alzheimer's disease (AD). These progresses pave the way to the definition of new biomarkers that could contribute to an earlier and more accurate diagnosis, to predict the evolution of the disease and to quantify the effect of new treatments. This paper summarizes recent advances in the domain of image processing for the definition of biomarkers of AD. Hippocampal atrophy is a robust biomarker and has been recently included in the new diagnostic criteria for research. Automatic segmentation methods have made it feasible to perform volumetry in large series of patients. Different methods, which can be applied to standard anatomical MRI, allow obtaining local measures of atrophy

distributed throughout the whole brain. Automatic classification methods provide indices at the individual level. Diffusion MRI provides information of the integrity of brain microstructure and of white matter tracts. Resting-state functional MRI allows studying alterations of functional connectivity. Finally, high-field MRI opens new avenues to study very subtle anatomical alterations. Validation of these biomarkers is a crucial issue that requires large-scale multicenter studies. This requires addressing several scientific and technological challenges.

Mots-clés : maladie d'Alzheimer ; imagerie par résonance magnétique ; traitement des images ; biomarqueurs

1 Introduction

La maladie d'Alzheimer (MA) est une priorité de santé publique, du fait de sa prévalence et de son coût sociétal croissants. Un enjeu majeur pour la recherche est de proposer de nouveaux biomarqueurs de la MA, afin de quantifier précisément les différents types d'altérations associés à la maladie. L'utilisation potentielle de ces biomarqueurs est multiple. Ils contribuent tout d'abord à la compréhension de la maladie. Ils pourraient permettre un diagnostic plus fiable et plus précoce, améliorant ainsi la prise en charge des malades. Ils sont enfin potentiellement utiles au développement de nouveaux traitements, en permettant une meilleure caractérisation des populations incluses dans les essais et en fournissant des marqueurs d'efficacité.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet de mettre en évidence différentes altérations structurelles et fonctionnelles associées à la MA et a ainsi un fort potentiel pour la définition de biomarqueurs. L'IRM anatomique permet d'analyser les altérations de la structure anatomique et notamment la présence d'atrophie. L'IRM de diffusion fournit des informations sur l'intégrité de la microstructure cérébrale et des fibres de substance blanche. L'IRM fonctionnelle permet d'étudier l'activité cérébrale et les interactions fonctionnelles entre des régions distantes.

Ces dernières années, des progrès considérables ont été accomplis dans le domaine du traitement des images IRM : méthodes de segmentation automatique, modèles mathématiques de formes, approches statistiques, mesures de connectivité... Ces approches fournissent des mesures quantifiées de différentes altérations cérébrales. De très nombreux travaux ont mis en évidence le potentiel de ces méthodes pour la définition de marqueurs de la MA. La validation de certaines de ces mesures est bien avancée mais reste préliminaire pour d'autres.

Dans cet article, nous présenterons différents progrès du traitement des images pour la définition de biomarqueurs de la MA, en donnant des éléments de validation de chacun de ces marqueurs. Nous présenterons tout d'abord la mesure de l'atrophie hippocampique, qui est un marqueur robuste et bien établi. Nous décrirons ensuite différentes méthodes permettant d'obtenir des mesures d'atrophie locale distribuées sur l'ensemble du cerveau. Le potentiel des mesures issues de l'IRM de diffusion et de l'IRM fonctionnelle sera ensuite évoqué. Nous terminerons par la présentation de progrès récents utilisant l'IRM à haut champ et permettant de mesurer des altérations anatomiques très fines.

2 L'atrophie hippocampique

L'IRM anatomique permet d'évaluer les altérations des structures anatomiques et en particulier l'atrophie, qui reflète notamment la perte neuronale [30]. Cette évaluation repose couramment sur des IRM pondérées en T1 avec une résolution millimétrique. Dans la MA, les études histologiques montrent que la pathologie tau apparaît précocement dans le lobe temporal médial [3]. Cela a conduit à de très nombreux travaux sur l'atrophie en IRM du lobe temporal médial, et en particulier de l'hippocampe, comme marqueur de la MA. Il est maintenant bien établi que l'atrophie hippocampique est un marqueur robuste de la MA, avec une sensibilité et une spécificité supérieure à 80% [18]. Une réduction du volume hippocampique est en outre prédictive de la conversion des patients avec des troubles cognitifs légers (*mild cognitive impairment, MCI*) vers la MA. Par ailleurs, différentes études longitudinales ont montré que le taux annuel d'atrophie est plus élevé chez les patients MA (de 2,2% à 5,9%) que dans le vieillissement normal (de 0,2% à 1,7%) [18]. Le taux d'atrophie serait par ailleurs plus élevé chez les patients MCI qui convertissent vers la MA que chez ceux qui restent stables et chez les témoins [15]. En plus d'être un biomarqueur robuste et sensible, l'atrophie hippocampique peut être reliée à l'histopathologie et à l'atteinte cognitive. Elle est en effet corrélée avec les dégénérescences neurofibrillaires, les stades de Braak et la perte neuronale [30], les mesures de protéine tau dans le liquide cérébro-spinal [29], et les déficits de mémoire épisodique [25]. Enfin, l'atrophie hippocampique a été utilisée comme marqueur secondaire dans plusieurs essais thérapeutiques.

La volumétrie hippocampique peut être obtenue par segmentation manuelle, réalisée par un expert. Cette approche fournit une quantification fiable, mais est trop coûteuse en temps opérateur pour être applicable à grande échelle. Ces dernières années ont été développées des méthodes qui permettent de segmenter l'hippocampe de façon automatique, et que l'on peut donc déployer sur de grandes bases de données [6]. Ces méthodes de segmentation automatique offrent une sensibilité et une spécificité comparables à la volumétrie manuelle pour l'identification de patients MA [8]. En outre, des méthodes d'analyse de la forme de l'hippocampe ont été développées : elles pourraient permettre de détecter des altérations plus subtiles, qui ne sont pas reflétées dans les mesures volumétriques globales [12].

Toutefois, l'atrophie hippocampique n'est pas spécifique de la maladie d'Alzheimer et est retrouvée notamment dans les démences fronto-temporales [28], les démences à corps de Lewy [14], les démences vasculaires et la dépression. Par ailleurs, l'applicabilité en routine de la volumétrie hippocampique est limitée par l'absence de valeurs seuils standardisés.

3 Mesures anatomiques sur l'ensemble du cerveau

Différentes méthodes de traitement d'images permettent d'obtenir des mesures anatomiques locales distribuées sur l'ensemble du cerveau. Ces méthodes se distinguent notamment par les éléments de bases qui constituent les mesures (mesures au niveau du voxel, épaisseur du cortex, mesures des sillons corticaux...) et par le traitement statistique qui leur est associé. Dans la maladie d'Alzheimer, elles permettent en particulier d'étudier la topographie de l'atrophie, au delà de l'hippocampe et du lobe temporal médial.

3.1 Mesures au niveau du voxel

La méthode appelée *voxel-based morphometry* ou VBM est une méthode d'analyse de groupe permettant d'étudier des différences anatomiques sur l'ensemble du cerveau. Elle est basée sur des mesures, en chaque voxel de l'image, de concentration locale des différents tissus (substance grise [SG], substance blanche [SB] et liquide cérébro-spinal [LCS]), obtenues à partir de leur segmentation et d'un lissage. Les cartes obtenues pour les différents sujets sont mises en correspondance dans un référentiel spatial commun. L'analyse des différences entre groupes repose sur des tests statistiques univariés réalisés en chaque voxel, qui mettent ainsi en évidence les voxels pour lesquels il existe une différence significative. Cette méthode est en particulier implémentée dans le logiciel SPM¹ (*Statistical Parametric Mapping*).

La méthode VBM a été largement utilisée pour étudier la distribution de l'atrophie dans la MA. En particulier, elle montre des altérations précoces de la substance grise, dès le stade MCI, dans le cortex associatif postérieur et le lobe temporal médial [16]. Par ailleurs, des altérations du cortex cingulaire postérieur et du précuneus seraient associées à la conversion vers la MA [5].

Cette méthode présente toutefois un certain nombre de limites. Tout d'abord, il s'agit d'une méthode d'analyse de groupe, qui n'est pas, dans sa forme originale, conçue pour l'analyse individuelle des patients. Elle repose par ailleurs sur des tests statistiques univariés, ce qui implique que l'atrophie de différentes régions n'est pas combinée. Enfin, l'interprétation des différences détectées peut s'avérer délicate : en particulier, elle ne permet pas de distinguer les pertes locales de volume des changements de forme.

3.2 L'épaisseur du cortex

La mesure de l'épaisseur du cortex peut constituer un indice plus direct de l'atrophie et donc

¹ <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>

permettre une identification plus spécifique de la perte de volume locale. Différentes approches ont été développées pour mesurer de façon totalement automatique l'épaisseur du ruban cortical en chacun de ses points. Elles reposent généralement sur la segmentation des interfaces entre la substance grise (SG) et la substance blanche (SB) d'une part, et entre SG et le liquide cérébro-spinal (LCS) d'autre part. L'analyse des différences entre groupes est ensuite conceptuellement similaire à celle de la VBM : mise en correspondance des surfaces corticales et tests statistiques univariés en chaque point de la surface. Il faut toutefois noter que l'analyse au niveau de la surface (et non pas des voxels) a nécessité des développements méthodologiques spécifiques et complexes. La mesure de l'épaisseur corticale est entre autres offerte par le logiciel Freesurfer².

Cette approche a également été largement appliquée à la MA. Elle montre notamment un amincissement du cortex dans les régions temporo-médiale, pariétale associative et préfrontale chez les patients MCI [27] et permet de distinguer les patients qui vont convertir vers la MA [2].

3.3 L'analyse des sillons

Une autre approche pour l'analyse des altérations anatomiques consiste en l'étude des caractéristiques des sillons du cortex. Une méthode automatique (implémentée dans le logiciel Morphologist de la plateforme BrainVisa³) permet de segmenter et d'identifier jusqu'à 60 sillons par hémisphère cérébral. Par rapport aux approches VBM et d'épaisseur corticale, cette méthode présente plusieurs caractéristiques intéressantes. Tout d'abord, elle ne repose pas sur une analyse dans un référentiel spatial commun, mais propose un modèle individualisé de l'anatomie corticale. Cela permet de s'affranchir de la contrainte d'alignement point-à-point qui se heurte à la variabilité de l'anatomie corticale. Cette approche a par ailleurs l'avantage de ne pas dépendre du contraste entre la substance grise et la substance blanche, qui est altéré par le vieillissement. Dans la MA, une mesure potentiellement intéressante est l'élargissement des sillons corticaux, qui est associé à l'atrophie cérébrale.

Comparée aux autres types d'analyses anatomiques, cette approche a été jusqu'à présent beaucoup moins utilisée dans la MA. Des travaux récents mettent toutefois en évidence des altérations de la fissure pariéto-occipitale et du sillon intra-pariétal chez les patients MA et MCI [23], ce qui est largement concordant avec les résultats utilisant d'autres approches. En outre, les résultats d'une étude longitudinale indiquent que les mesures sulcales seraient

² <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>

³ <http://brainvisa.info/>

prédictives de la conversion chez les patients MCI [19]. Des études supplémentaires sont nécessaires pour établir la robustesse de ces mesures comme marqueurs de la MA.

3.4 Les classifieurs automatiques

Jusqu'à relativement récemment, les méthodes d'analyse anatomique reposaient essentiellement sur un modèle statistique univarié. Dans ce type d'approche, les régions sont analysées indépendamment et non pas de façon conjointe. Cela limite potentiellement leur valeur prédictive ainsi que leur capacité à distinguer entre différents types de démences. Pour dépasser ces limites, différents groupes ont récemment proposé des méthodes de classification automatique permettant de distinguer les patients MA ou MCI des sujets témoins, en combinant un grand nombre de mesures, souvent distribuées sur l'ensemble du cerveau [10]. Ces approches reposent sur les avancées récentes de la théorie de l'apprentissage statistique. Elles utilisent un ensemble d'apprentissage composé de données pour lesquelles le diagnostic est connu, afin de construire automatiquement le classifieur. Le classifieur assignera ensuite automatiquement chaque nouveau sujet à un groupe. Différentes mesures cérébrales peuvent être utilisées pour la classification (comme par exemple les mesures au niveau du voxel ou d'épaisseur corticale décrites aux sections précédentes). La plupart des approches utilisent des mesures issues de l'IRM anatomique, mais certaines ont introduit des mesures issues de l'IRM de diffusion ou de l'IRM fonctionnelle. Ces approches de classification automatiques permettent de distinguer les patients MA des sujets témoins avec une sensibilité et une spécificité de 80% à 95%. Leur sensibilité au stade MCI semble moins élevée [10]. Cela doit toutefois être tempéré par l'hétérogénéité des populations MCI. Plus généralement, l'évaluation de la précision diagnostique est nécessairement limitée par la précision du diagnostic clinique, qui est généralement utilisé comme référence. Il est donc nécessaire d'évaluer ces approches dans des populations au diagnostic plus certain, idéalement avec confirmation neuropathologique, ou, de façon plus réaliste, avec un diagnostic corroboré par d'autres biomarqueurs (en particulier des marqueurs pathophysiologiques comme ceux du liquide cérébro-spinal ou de l'imagerie amyloïde par tomographie par émission de positons).

4 La mesure des altérations vasculaires

L'IRM permet également d'évaluer les signes d'altération vasculaire tels que les hypersignaux de la substance blanche, les lacunes et les microsaignements, qui sont fréquemment observés chez les patients ayant un déclin cognitif. Le développement de méthodes automatiques permettant de mesurer ces altérations est un enjeu important, afin de

pouvoir les étudier dans de grandes cohortes et mettre au point des stratégies de prévention. Récemment, plusieurs approches ont été proposées pour segmenter automatiquement les hypersignaux de la substance blanche, généralement à partir de séquences IRM FLAIR (*FLuid Attenuated Inversion Recovery*) [20,24]. Les mesures obtenues montrent une forte concordance avec la volumétrie manuelle. La présence de microsaignements peut être évaluée à partir de séquences T2*. Dans la MA, la prévalence des microsaignements serait comprise entre 15 et 30%, essentiellement dans le cortex, et serait due à la fréquente association entre la MA et l'angiopathie amyloïde cérébrale [9]. Les microsaignements font actuellement l'objet de nombreux travaux, tant concernant l'amélioration des séquences d'acquisition que leur détection automatique.

5 L'IRM de diffusion

L'IRM de diffusion permet de mesurer la diffusivité des molécules d'eau au sein des tissus cérébraux. Cette diffusivité dépend de la présence de barrières microscopiques qui influent sur le mouvement aléatoire des molécules. L'IRM de diffusion permet donc d'obtenir des informations sur la microstructure du cerveau et sur l'intégrité des fibres de substance blanche. Depuis près de vingt ans, des progrès très importants ont été réalisés dans l'acquisition et le traitement des données d'IRM de diffusion. Parallèlement à ces progrès, de nombreux travaux ont étudié le potentiel de ces techniques dans la MA.

Récemment, deux méta-analyses portant sur l'utilisation de l'IRM de diffusion chez les patients MA et MCI ont été publiées, incluant respectivement 41 et 55 études [7,26]. Elles montrent que la diffusivité moyenne est augmentée et l'anisotropie fractionnelle diminuée dans plusieurs régions à la fois chez les patients MA et les patients MCI. Les tailles d'effet les plus grandes sont trouvées dans les régions hippocampiques, parahippocampiques et cingulaires. Il semblerait toutefois que les tailles d'effets obtenues pour l'atrophie temporale médiale soient au moins aussi grandes que celles obtenues pour les mesures de diffusion [7]. La valeur ajoutée de cette technique par rapport à l'IRM anatomique doit donc être étudiée de façon plus approfondie. Cette considération doit toutefois être tempérée par le fait que les études incluses dans ces méta-analyses sont très hétérogènes en termes de protocoles d'acquisition. Plus généralement, il apparaît donc nécessaire de valider plus largement la sensibilité et la spécificité de l'IRM de diffusion dans la MA, en utilisant les techniques modernes d'acquisition et de traitement.

6 L'IRM fonctionnelle de repos

L'IRM fonctionnelle (IRMF) permet d'étudier l'activité cérébrale à travers la mesure du signal BOLD (*Blood oxygen level dependent*). Elle permet notamment d'étudier la connectivité fonctionnelle du cerveau, qui correspond aux corrélations temporelles inter-régionales du signal BOLD, que ce soit à l'état de repos ou au cours de tâches cognitives. L'imagerie de repos présente un intérêt particulier pour la définition de biomarqueurs car elle ne requiert pas de participation active du patient. Ces dernières années, différentes approches de traitement du signal ont été développées pour fournir des indices quantifiés de la connectivité fonctionnelle.

Les mesures de connectivité fonctionnelle issues de l'IRMF à l'état de repos permettent de mettre en évidence différents réseaux, dont celui dit du « mode par défaut » qui a été largement étudié dans la MA. Différentes études ont ainsi montré que le réseau du mode par défaut est altéré chez les patients MA et MCI [13]. Il semblerait par ailleurs que les mesures de connectivité fonctionnelle aient une sensibilité et une spécificité élevée pour la classification individuelle des patients MA et MCI et qu'elles soient prédictives de la conversion [4]. Ces résultats ont toutefois été obtenus pour des groupes de sujets relativement restreints. Il apparaît donc nécessaire, comme pour l'IRM de diffusion, de valider ces mesures à plus grande échelle.

7 La structure interne de l'hippocampe en IRM à haut champ

Les sous-régions de l'hippocampe ne sont pas affectées de façon uniforme par la pathologie, les dégénérescences neurofibrillaires et la perte neuronale semblant prédominer dans le subiculum et le champ CA1 de la corne d'Amon. Cela suggère que l'analyse des différentes structures internes de l'hippocampe pourrait fournir des marqueurs plus sensibles de la MA que son analyse globale, telle que réalisée dans la volumétrie hippocampique. La structure interne de l'hippocampe n'est pas visible sur des IRM anatomiques pondérées en T1 et à résolution millimétrique. A l'inverse, de nouvelles techniques d'IRM à haut champ permettent de visualiser et de segmenter les sous-régions de l'hippocampe *in vivo*. Elles reposent principalement sur des séquences pondérées en T2, ou parfois en T2* ou en densité de protons. Elles ont permis la mise au point de nouveaux protocoles de segmentation permettant de distinguer les différentes structures internes telles que la corne d'Amon, le subiculum, et le hilum du gyrus dentelé. Ces techniques ont été appliquées à 3T et 4T et mettent en évidence une atrophie de CA1 chez les patients MA et MCI [21,22]. L'IRM à 7T offre de nouveaux

contrastes et une résolution spatiale accrue. Cela permet ainsi de limiter l'utilisation de repères anatomiques arbitraires dans la segmentation et de distinguer les régions riches et pauvres en corps cellulaires. Chez les patients MA, elle permettrait de mettre en évidence des altérations des *strata radiatum*, *lacunosum* et *moleculare* de CA1 [17]. Ces nouvelles approches sont prometteuses pour la mesure de biomarqueurs plus sensibles. Leur apport diagnostique doit être plus largement étudié.

8 Conclusion

Les progrès du traitement des images ont ouvert des possibilités considérables pour la découverte de biomarqueurs IRM de la MA. Ces marqueurs peuvent contribuer à une meilleure compréhension de la maladie, à un diagnostic plus précoce, à une meilleure caractérisation des populations dans les essais thérapeutiques et à l'évaluation de l'efficacité des nouveaux traitements.

L'atrophie hippocampique est un marqueur robuste de la MA. Ce biomarqueur IRM a été récemment inclus dans les nouveaux critères diagnostiques de recherche proposés par le *International Working Group* (IWG) [11] et le *National Institute on Aging-Alzheimer's Association* (NIA-AA) [1]. Les méthodes de segmentation automatique permettent sa mesure sur de grandes séries de patients. Il reste toutefois à établir des valeurs seuils avant d'envisager une utilisation en routine. Ces valeurs seuils devront prendre en compte la variabilité des mesures entre les centres d'imagerie et les types d'imageurs.

Différentes méthodes permettent d'obtenir des mesures anatomiques locales distribuées sur l'ensemble du cerveau (épaisseur corticale, sillons...). Elles ont l'avantage de pouvoir être appliquées à une IRM anatomique standard. En outre, des méthodes de classification automatiques permettent de fournir des indices individuels combinant différentes mesures et régions, qui pourraient contribuer au diagnostic. Il reste toutefois à valider plus largement leur précision diagnostique, notamment dans des populations bien caractérisées, notamment par des biomarqueurs complémentaires.

L'IRM de diffusion et l'IRM fonctionnelle de repos offrent des marqueurs intéressants et potentiellement complémentaires aux marqueurs anatomiques. Il semble toutefois nécessaire de les valider dans des études de grande échelle, utilisant les méthodes d'acquisition et de traitement les plus récentes. Il est à noter que ces modalités sont incluses dans les études multicentriques ADNI GO, ADNI 2 et dans la cohorte française MEMENTO.

L'IRM à haut champ offre de nouvelles possibilités. Elle permet notamment la mesure

in vivo des altérations des structures internes de l'hippocampe, ouvrant ainsi des perspectives de recherche prometteuses.

La validation de ces marqueurs IRM est un enjeu crucial, qui nécessite notamment des études multicentriques de grande échelle. La réalisation de telles études pose de nouveaux défis scientifiques et technologiques : standardisation inter-centre, passage à l'échelle des méthodes de traitement, méthodes statistiques et de fouille de données... Pour répondre à ces défis, des infrastructures dédiées, telles que le CATI (Centre d'Acquisition et de Traitement des Images) en France, ont été mises en place.

Remerciements

L'auteur tient à remercier l'ensemble des membres de l'équipe ARAMIS de l'Institut du Cerveau et de la Moëlle épinière, tous ses partenaires académiques et cliniques, et tous ses partenaires au sein du projet CATI.

Le travail de l'auteur est soutenu par l'ANR (projet HM-TC, contrat ANR-09-EMER-006), l'association France Alzheimer (projet IRMA7), par le programme "Investissements d'avenir" (contrat ANR-10-IAIHU-06) et par le projet CATI (Fondation Plan Alzheimer).

Déclaration d'intérêts

Conflits d'intérêts potentiels en lien avec cet article : aucun.

Conflits d'intérêts potentiels sans lien avec cet article : l'auteur déclare avoir reçu des gratifications d'enseignement de Lundbeck et des honoraires de conseil de Guerbet.

Bibliographie

1. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2011, 7:270–279.
2. Bakkour A, Morris JC, Dickerson BC. The cortical signature of prodromal AD: regional thinning predicts mild AD dementia. *Neurology*, 2009, 72:1048–1055.
3. Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiology of Aging*, 1995, 16:271–8; discussion 278–84.
4. Chen G, Ward BD, Xie C, et al. Classification of Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal cognitive status with large-scale network analysis based on resting-state functional MR imaging. *Radiology*, 2011, 259:213–221.
5. Chételat G, Landeau B, Eustache F, et al. Using voxel-based morphometry to map the

structural changes associated with rapid conversion in MCI: a longitudinal MRI study. *Neuroimage*, 2005, 27:934–946.

6. Chupin M, Hammers A, Liu RSN, et al. Automatic segmentation of the hippocampus and the amygdala driven by hybrid constraints: method and validation. *Neuroimage*, 2009, 46:749–761.
7. Clerx L, Visser PJ, Verhey F, et al. New MRI markers for Alzheimer's disease: a meta-analysis of diffusion tensor imaging and a comparison with medial temporal lobe measurements. *J. Alzheimers Dis.*, 2012, 29:405–429.
8. Colliot O, Chételat G, Chupin M, et al. Discrimination between Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal aging by using automated segmentation of the hippocampus. *Radiology*, 2008, 248:194–201.
9. Cordonnier C, Flier WM van der. Brain microbleeds and Alzheimer's disease: innocent observation or key player? *Brain*, 2011, 134:335–344.
10. Cuingnet R, Gerardin E, Tessieras J, et al. Automatic classification of patients with Alzheimer's disease from structural MRI: a comparison of ten methods using the ADNI database. *Neuroimage*, 2011, 56:766–781.
11. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology*, 2007, 6:734–46.
12. Gerardin E, Chételat G, Chupin M, et al. Multidimensional classification of hippocampal shape features discriminates Alzheimer's disease and mild cognitive impairment from normal aging. *Neuroimage*, 2009, 47:1476–1486.
13. Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, et al. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2004, 101:4637–4642.
14. Hashimoto M, Kitagaki H, Imamura T, et al. Medial temporal and whole-brain atrophy in dementia with Lewy bodies: a volumetric MRI study. *Neurology*, 1998, 51:357–362.
15. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu Y, et al. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology*, 2000, 55:484–489.
16. Karas GB, Scheltens P, Rombouts SARB, et al. Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 2004, 23:708–716.
17. Kerchner GA, Hess CP, Hammond-Rosenbluth KE, et al. Hippocampal CA1 apical neuropil atrophy in mild Alzheimer disease visualized with 7-T MRI. *Neurology*, 2010, 75:1381–1387.
18. Lehericy S, Marjanska M, Mesrob L, et al. Magnetic resonance imaging of Alzheimer's disease. *Eur Radiol*, 2007, 17:347–362.
19. Liu T, Sachdev PS, Lipnicki DM, et al. Longitudinal changes in sulcal morphology associated with late-life aging and MCI. *Neuroimage*, 2013, 74:337–342.

20. Maillard P, Delcroix N, Crivello F, et al. An automated procedure for the assessment of white matter hyperintensities by multispectral (T1, T2, PD) MRI and an evaluation of its between-centre reproducibility based on two large community databases. *Neuroradiology*, 2008, *50*:31–42.
21. Mueller SG, Schuff N, Yaffe K, et al. Hippocampal atrophy patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp*, 2010, *31*:1339–1347.
22. Pluta J, Yushkevich P, Das S, et al. In vivo analysis of hippocampal subfield atrophy in mild cognitive impairment via semi-automatic segmentation of T2-weighted MRI. *J. Alzheimers Dis.*, 2012, *31*:85–99.
23. Reiner P, Jouvent E, Duchesnay E, et al. Sulcal span in Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment, and healthy controls. *J. Alzheimers Dis.*, 2012, *29*:605–613.
24. Samaille T, Fillon L, Cuingnet R, et al. Contrast-based fully automatic segmentation of white matter hyperintensities: method and validation. *PLoS ONE*, 2012, *7*:e48953.
25. Sarazin M, Chauviré V, Gerardin E, et al. The amnesic syndrome of hippocampal type in Alzheimer's disease: an MRI study. *J. Alzheimers Dis.*, 2010, *22*:285–294.
26. Sexton CE, Kalu UG, Filippini N, et al. A meta-analysis of diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*, 2011, *32*:2322.e5–18.
27. Singh V, Chertkow H, Lerch JP, et al. Spatial patterns of cortical thinning in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*, 2006, *129*:2885–2893.
28. Souza LC de, Chupin M, Bertoux M, et al. Is hippocampal volume a good marker to differentiate Alzheimer's disease from frontotemporal dementia? *J. Alzheimers Dis.*, 2013, *36*:57–66.
29. Souza LC de, Chupin M, Lamari F, et al. CSF tau markers are correlated with hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*, 2012, *33*:1253–1257.
30. Zarow C, Vinters HV, Ellis WG, et al. Correlates of hippocampal neuron number in Alzheimer's disease and ischemic vascular dementia. *Ann. Neurol.*, 2005, *57*:896–903.